



PCT

世界知的所有権機関
国際事務局
特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 A61K 31/40, 31/405, 9/22, 47/38, 47/32, 47/36, 47/40, 47/14		A1	(11) 国際公開番号 : WO99/49863 (43) 国際公開日 : 1999年10月7日(07.10.99)
(21) 国際出願番号 : PCT/JP99/01499	(22) 国際出願日 : 1999年3月25日(25.03.99)		斎藤 尊(SAITOH, Takashi)[JP/JP] 〒534-0002 大阪府大阪市都島区大東町3-9-8-906 Osaka, (JP)
(30) 優先権データ 特願平10/79039 特願平10/182963	1998年3月26日(26.03.98) 1998年6月29日(29.06.98)	JP	伊吹リン太(IBUKI, Rinta)[JP/JP] 〒603-8104 京都府京都市北区小山東玄以町7 Kyoto, (JP)
(71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 藤沢薬品工業株式会社 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒541-8514 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号 Osaka, (JP)	(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人(米国についてのみ) 山下計成(YAMASHITA, Kazunari)[JP/JP] 〒617-0003 京都府向日市森本町上町田13-1-403 Kyoto, (JP)		出野稔雄(IDENO, Toshio)[JP/JP] 〒569-1123 大阪府高槻市芥川町4-4-18 Osaka, (JP)
(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人(米国についてのみ) 橋本栄治(HASHIMOTO, Eiji)[JP/JP] 〒648-0015 和歌山県橋本市隅田町河瀬791-44 Wakayama, (JP)	(74) 代理人 弁理士 関 英男(SEKI, Hideo) 〒532-8514 大阪府大阪市淀川区加島2丁目1番6号 藤沢薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka, (JP)		(74) 代理人 弁理士 関 英男(SEKI, Hideo) 〒532-8514 大阪府大阪市淀川区加島2丁目1番6号 藤沢薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka, (JP)
(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人(米国についてのみ) 野村幸弘(NOMURA, Yukihiro)[JP/JP] 〒545-0043 大阪府大阪市阿倍野区松虫通2-6-8 Osaka, (JP)	(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)		(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)
(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人(米国についてのみ) 下条文男(SHIMOJO, Fumio)[JP/JP] 〒666-0111 兵庫県川西市大和東2-2-13 Hyogo, (JP)	添付公開書類 国際調査報告書		添付公開書類 国際調査報告書
(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人(米国についてのみ) 田村繁樹(TAMURA, Shigeki)[JP/JP] 〒533-0014 大阪府大阪市東淀川区豊新2-13-2-702 Osaka, (JP)			
(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人(米国についてのみ) 廣瀬威夫(HIROSE, Takeo)[JP/JP] 〒605-0933 京都府京都市東山区大和大路通正面下ル 茶屋町525 Kyoto, (JP)			
(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人(米国についてのみ) 上田 聰(UEDA, Satoshi)[JP/JP] 〒666-0125 兵庫県川西市新田1-16-3 Hyogo, (JP)			
(54) Title: SUSTAINED RELEASE PREPARATIONS			
(54) 発明の名称 徐放性製剤			
(57) Abstract Macrolide compound preparations for oral administration characterized in that the release of macrolide compounds is sustained, i.e., sustained release preparations preferably containing as a component a solid dispersion wherein a macrolide compound in an amorphous state is contained in a solid base or a fine powder of a macrolide compound.			

(57)要約

マクロライド系化合物の溶出が徐放化されていることを特徴とするマクロライド系化合物の経口投与用製剤、好ましくは、マクロライド系化合物が固体基剤中に非晶質状態で存在する固体分散体あるいはマクロライド系化合物の微細粉末を成分として含有する徐放性製剤を提供する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルベニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SD	スードン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レソト	SK	スロヴァキア
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LJ	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BE	ベルギー	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SZ	スワジ兰ド
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MA	モロッコ	TD	チャード
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BJ	ベナン	GN	ギニア	MD	モルドバ	TJ	タジキスタン
BR	ブラジル	GW	ギニア・ビサオ	MG	マダガスカル	TZ	タンザニア
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	HR	クロアチア	共和国		TR	トルコ
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	ML	マリ	TT	トリニダッド・トバゴ
CG	コンゴー	ID	インドネシア	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CH	スイス	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CI	コートジボアール	IL	イスラエル	MW	马拉维	US	米国
CM	カメルーン	IN	インド	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CN	中国	IS	アイスランド	NE	ニジェール	VN	ヴィエトナム
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NL	オランダ	YU	ユーゴースラビア
CU	キューバ	JP	日本	NO	ノルウェー	ZA	南アフリカ共和国
CY	キプロス	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CZ	チェコ	KG	キルギスタン	PL	ポーランド		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	KR	韓国	RO	ルーマニア		

明細書

徐放性製剤

技術分野

この発明は、極めて優れた徐放性を有する、マクロライド系化合物の製剤に関するものであり、医療の分野で利用される。

技術背景

有用な免疫抑制作用を有するマクロライド系化合物の一つであるタクロリムスの経口製剤を提供するに際しては、ヒドロキシプロピルメチルセルロースのような重合体と崩壊剤とを用いて速溶性の固体分散体を調製することが既に行われている（例えば、E P O 2 4 0 7 7 3）。該経口製剤は崩壊剤を含有することから速溶性であり、その吸収性の高さにより医療の場において高い評価を得ているが、十分な持続性を有し経口吸収性に優れたタクロリムスの経口投与用製剤の登場も望まれている。しかしながら、一般に薬理活性物質を徐放化製剤として経口投与すると、その薬理活性物質の吸収性が低下し、および／または、その吸収性に無視し難い変動幅が見られるというのが当業者にとっての常識であった。本発明の発明者らは、鋭意研究の結果、タクロリムスを初めとするマクロライド系化合物の経口吸収性に優れ、および／または吸収性変動幅（ばらつき）が抑制されている徐放性製剤を発明するに至った。

発明の開示

この発明は、マクロライド系化合物の溶出が徐放化されていることを特徴とする徐放性製剤に関する。

本発明の一つの目的は、「p H 4. 5 に調製した 0. 005% のヒドロキシプロピルセルロース水溶液を試験液として使用する第 13 改正日本薬局方の溶出試験第 2 法（パトル法、50 rpm）において、マクロライド系化合物の最大溶出量の 63. 2% が製剤から溶出される時間（T 63. 2%）が 0. 7 ~ 1. 5 時間であることを特徴とするマクロライド系化合物の徐放性製剤」を提供することである。

本発明のもう一つの目的は、マクロライド系化合物が固体基剤中に非晶質状態で存在する組成物であって、前記記載の徐放性製剤に使用される固体分散体を提供

することである。

本発明の更なる目的は、粒子径分布幅が 0. 1 ~ 5 0 μm 、および／または平均粒子径が 0. 2 ~ 2 0 μm であるマクロライド系化合物の微細粉末であって、前記記載の徐放性製剤に使用されるマクロライド系化合物の微細粉末を提供することである。

本発明の溶出試験により得られる T 6 3. 2 % は、試験により得られた結果をプロットし溶出曲線を描いたグラフ上から求めことができるが、一般に、製剤の溶出特性の評価では、溶出試験によって得られた実測値を、モデル式に当てはめて解析することが行われており、その方法に当てはめ計算によって求めることもできる。当てはめに用いるモデル式としては、例えば山岡 清、谷川原 祐介共著「マイコンによる薬物速度論入門」（南江堂）P. 138 に記載のように、1 次速度式、0 次速度式、Cube-root モデルなどが挙げられるが、あらゆる溶出パターンを最もよく表現できるモデル式として、上記著書および米国薬学会、L. J. Leeson, J. T. CARSTENSEN 編「医薬品の溶出」（地人書館）P. 192 - 195 に記載の Weibull 関数が知られている。

Weibull 関数とは、ある時間 (T) における溶出率 (%) が、

$$\text{溶出率}(\%) = D_{\max} \times \{1 - e \times p [-((T - T_i)^n) / m]\}$$

なる式で表せる関数である。式中の D_{\max} は時間無限大での最大溶出率、 m は溶出速度を示す尺度パラメーター、 n は溶出曲線の形状を示す形状パラメーター、 T_i は溶出が開始されるまでのラグタイムを示す位置パラメーターであり、これらパラメーターの組み合わせにより、製剤の溶出特性を表現することができる。

溶出試験結果を Weibull 関数へ当てはめ、各パラメーターを算出するには、例えば上記山岡 清、谷川原 祐介共著「マイコンによる薬物速度論入門」（南江堂）P. 40 に記載の非線形最小二乗法が用いられる。具体的には、各時点での上式による計算値と実測値の差の二乗の合計が最小となる時のパラメーターが決定され、このパラメーターを用いて上式により計算される溶出曲線は、実測値を最もよく再現する曲線となる。

Weibull 関数での各パラメーターの持つ意味を以下に説明する。

D_{\max} (最大溶出率) は、先にも述べた通り、時間無限大での最大溶出率であり、一般に D_{\max} の値は 100(%) に近いことが好ましい。

m (尺度パラメーター) は製剤の溶出速度を示すパラメーターであり、 m の値が小さいほど溶出速度が速く、大きいほど溶出速度が遅いことを示す。

n (形状パラメーター) は溶出曲線の形状を示すパラメーターであり、 n の値が 1 のとき Weibull 関数は、溶出率(%) = $D_{max} \times \{1 - e^{-x^p} [-(T - T_i)/m]\}$ となり、この式は 1 次速度式と等価であるため、溶出曲線は 1 次速度式にもとづいた溶出曲線となる。 n の値が 1 より小さいときは溶出曲線は頭打ち型となり、 n の値が 1 より大きいときは溶出曲線はシグモイド型となる。

T_i (位置パラメーター) は、溶出が開始されるまでのラグタイムを示すパラメーターである。

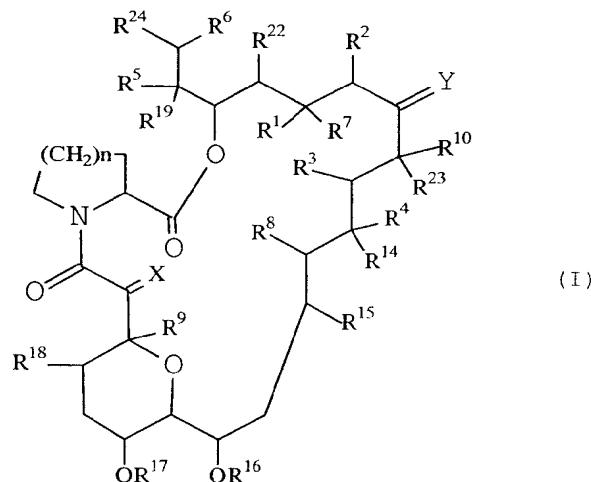
本願におけるマクロライド系化合物の徐放性製剤は、前記 Weibull 関数で特定することもできる。つまり、 D_{max} (最大溶出率) が 80%以上、好ましくは 90%以上、より好ましくは 95%以上であり、 m (尺度パラメーター) が 0.7~2.0、好ましくは 1~1.2、より好ましくは 1.5~8 であり、 n (形状パラメーター) が 0.2~5、好ましくは 0.3~3、より好ましくは 0.5~1.5 であり、 T_i (位置パラメーター) が 0~1.2、好ましくは 0~8、より好ましくは 0~4 であれば、目的とする徐放性製剤を達成することが可能である。

また、該 Weibull 関数から得られるパラメーターの m 、 n を用い、 $m^{1/n}$ の式に当てはめた計算値が、含有成分の最大溶出量の 63.2% が製剤から溶出する時間 ($T_{63.2\%}$) を表している。つまり、 $T_{63.2\%} (\text{hr}) = m^{1/n}$ の式となる。本発明の徐放化製剤の溶出特性は、pH 4.5 に調整した 0.005% のヒドロキシプロピルセルロース水溶液を試験液として使用する第 13 改正日本薬局方の溶出試験第 2 法 (パドル法、50 rpm) を用いて評価することができる。そして、本発明において目的とするマクロライド系化合物の徐放性製剤においては、マクロライド系化合物の最大溶出量の 63.2% が製剤から溶出される時間 ($T_{63.2\%}$) が 0.7~1.5 時間であるものである。従来マクロライド系化合物の速溶性製剤は得られているが、 $T_{63.2\%}$ が 0.7~1.5 時間である徐放性製剤は得られておらず、本発明により初めて完成されたものである。 $T_{63.2\%}$ が 0.7 時間よりも短い場合、経口投与後のマクロライド系化合物の薬効発現においては十分な持続性が得られず、 $T_{63.2\%}$ が 1.5 時間以上であるものは活性成分の溶出速度が遅

すぎて、十分な薬効を発現する血中濃度が達成されることなく生体外に排泄され、本願の目的とする製剤には好ましくない。T₆₃. 2%が1. 0～12時間である場合には、より好ましい徐放性が得られ、さらに好ましくは1. 3～8. 2時間であり、最も好ましくはT₆₃. 2%が2～5時間の徐放性製剤である。

本発明において使用されるマクロライド系化合物とは大環状ラクトンであり、環の員数が12またはそれ以上の化合物の総称である。これには、ラパマイシン、タクロリムス(FK506)、アスコマイシンなどのStreptomyces属の微生物が産生するマクロライド系化合物やその類似体、及びそれらの誘導体が豊富に存在する。

マクロライド系化合物の好ましい一つの例としては、下記一般式(I)で表わされるトリシクロ化合物およびその医薬として許容される塩が挙げられる。



(式中、R¹およびR²、R³およびR⁴、R⁵およびR⁶の隣接するそれぞれの対は、各々独立して、

- a) 2つの隣接する水素原子を表すか、もしくはR²はアルキル基であってもよく、または
- b) 結合しているそれぞれの炭素原元どうしの間でもうひとつの結合を形成してもよく；

R⁷は水素原子、ヒドロキシ基、保護されたヒドロキシ基、もしくはアルキルオキ

シ基を表わすか、またはR¹と共にになってオキソ基を表わしてもよい；

R⁸およびR⁹は独立して、水素原子、ヒドロキシ基を；

R¹⁰は水素原子、アルキル基、1以上のヒドロキシ基によって置換されたアルキル基、アルケニル基、1以上のヒドロキシ基によって置換されたアルケニル基、またはオキソ基によって置換されたアルキル基を；

Xはオキソ基、(水素原子、ヒドロキシ基)、(水素原子、水素原子)、または式—CH₂O—で表わされる基を；

Yはオキソ基、(水素原子、ヒドロキシ基)、(水素原子、水素原子)、または式N—NR¹¹R¹²もしくはN—OR¹³で表わされる基を；

R¹¹およびR¹²は独立して水素原子、アルキル基、アリール基またはトシリル基を；

R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²²およびR²³は独立して水素原子またはアルキル基を；

R²⁴は、所望により置換されていてもよい、1以上の複素原子を含み得る環；

nは1または2を表わす。

上記の意味に加え、さらにY、R¹⁰およびR²³はそれらが結合している炭素原子と一緒にになって飽和もしくは不飽和の5員もしくは6員環からなる窒素原子、硫黄原子および／もしくは酸素原子を含有する複素環基を表わしていてもよいが、その複素環基は、アルキル基、ヒドロキシ基、アルキルオキシ基、ベンジル基、式—CH₂Se(C₆H₅)で表わされる基、および1以上のヒドロキシ基によって置換されたアルキル基から選ばれる1以上の基によって置換されていてもよい)。

好みしいR²⁴としては、適當な置換基を有していてもよいシクロ(C₅—₇)アルキル基を挙げることが出来るが、例えば次のような基を例示することが出来る。

(a) 3, 4-ジオキソシクロヘキシル基；

(b) 3-R²⁰-4-R²¹-シクロヘキシル基、

その中で、R²⁰はヒドロキシ、アルキルオキシ、オキソ、または—OCH₂OCH₂CH₂OCH₃、および

R²¹はヒドロキシ、—OCN、アルキルオキシ、適當な置換基を有していてもよいヘテロアリールオキシ、—OCH₂OCH₂CH₂OCH₃、保護された

ヒドロキシ、クロロ、ブロモ、ヨード、アミノオキザリルオキシ、アジド基、
p-トリルオキシチオカルボニルオキシ、または $R^{25}R^{26}CHCOO-$ （式
中、 R^{25} は所望により保護されていてもよいヒドロキシ基、または保護され
たアミノ基、および R^{26} は水素原子またはメチル、または R^{20} と R^{21} は一緒
になって、エポキシド環の酸素原子を形成する）；または

- (c) シクロペンチル基であって、そのシクロペンチル基は、メトキシメチル、
所望により保護されたヒドロキシメチル、アシルオキシメチル（その中におい
て、アシル部分は、所望により4級化されていてもよいジメチルアミノ基また
はエステル化されていてもよいカルボキシ基）、1個またはそれ以上の保護され
ていてもよいアミノおよび／またはヒドロキシ基、またはアミノオキザリルオ
キシメチルで置換されている。好ましい例は、2-ホルミルシクロペンチル
基である。

一般式(I)において使用されている各定義およびその具体例、並びにその好ま
しい実施態様を以下に詳細に説明する。

「低級」とは特に指示がなければ、炭素原子1～6個を有する基を意味するもの
とする。

「アルキル基」および「アルキルオキシ基」のアルキル部分の好ましい例として
は、直鎖もしくは分枝鎖脂肪族炭化水素残基が挙げられ、例えばメチル、エチル、
プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシ
ル等の低級アルキル基が挙げられる。

「アルケニル基」の好ましい例としては、1個の二重結合を含有する直鎖もしく
は分枝鎖脂肪族炭化水素残基が挙げられ、例えばビニル、プロペニル（アリル等）、
ブテニル、メチルプロペニル、ペンテニル、ヘキセニル等の低級アルケニル基が挙
げられる。

「アリール基」の好ましい例としては、フェニル、トリル、キシリル、クメニル、
メシチル、ナフチル等が挙げられる。

「保護されたヒドロキシ基」および「保護されたアミノ」における好ましい保護
基としては、例えばメチルチオメチル、エチルチオメチル、プロピルチオメチル、

イソプロピルチオメチル、ブチルチオメチル、イソブチルチオメチル、ヘキシリチオメチル等の低級アルキルチオメチル基のような 1- (低級アルキルチオ) (低級) アルキル基、さらに好ましいものとして C₁ ~ C₄ アルキルチオメチル基、最も好ましいものとしてメチルチオメチル基；

例えばトリメチルシリル、トリエチルシリル、トリブチルシリル、第三級ブチルージメチルシリル、トリ第三級ブチルシリル等のトリ (低級) アルキルシリル、例えばメチルージフェニルシリル、エチルージフェニルシリル、プロピルージフェニルシリル、第三級ブチルージフェニルシリル等の低級アルキルージアリールシリル等のようなトリ置換シリル基、さらに好ましいものとしてトリ (C₁ ~ C₄) アルキルシリル基および C₁ ~ C₄ アルキルジフェニルシリル基、最も好ましいものとして第三級ブチルージメチルシリル基および第三級ブチルージフェニルシリル基；

カルボン酸、スルホン酸およびカルバミン酸から誘導される脂肪族アシル基、芳香族アシル基および芳香族基で置換された脂肪族アシル基のようなアシル基；等が挙げられる。

脂肪族アシル基としては、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、カルボキシアセチル、カルボキシプロピオニル、カルボキシブチリル、カルボキシヘキサノイル等の、カルボキシのような適当な置換基を 1 個以上有していてもよい低級アルカノイル基；

例えばシクロプロピルオキシアセチル、シクロブチルオキシプロピオニル、シクロヘプチルオキシブチリル、メンチルオキシアセチル、メンチルオキシプロピオニル、メンチルオキシブチリル、メンチルオキシペンタノイル、メンチルオキシヘキサノイル等の、低級アルキルのような適当な置換基を 1 個以上有していてもよいシクロ (低級) アルキルオキシ (低級) アルカノイル基；

カンファースルホニル基；

例えばカルボキシメチルカルバモイル、カルボキシエチルカルバモイル、カルボキシプロピルカルバモイル、カルボキシブチルカルバモイル、カルボキシペンチルカルバモイル、カルボキシヘキシルカルバモイル等のカルボキシ (低級) アルキルカルバモイル基、または例えばトリメチルシリルメトキシカルボニルエチルカルバモ

イル、トリメチルシリルエトキシカルボニルプロピルカルバモイル、トリエチルシリルエトキシカルボニルプロピルカルバモイル、第三級ブチルジメチルシリルエトキシカルボニルプロピルカルバモイル、トリメチルシリルプロポキシカルボニルブチルカルバモイル基等のトリ（低級）アルキルシリル（低級）アルキルオキシカルボニル（低級）アルキルカルバモイル基等の、カルボキシもしくは保護されたカルボキシのような適当な置換基を1個以上有する低級アルキルカルバモイル基等が挙げられる。

芳香族アシル基としては、例えばベンゾイル、トルオイル、キシロイル、ナフトイル、ニトロベンゾイル、ジニトロベンゾイル、ニトロナフトイル等の、ニトロのような適当な置換基を1個以上有してもよいアロイル基；

例えばベンゼンスルホニル、トルエンスルホニル、キシレンスルホニル、ナフタレンスルホニル、フルオロベンゼンスルホニル、クロロベンゼンスルホニル、プロモベンゼンスルホニル、ヨードベンゼンスルホニル等の、ハロゲンのような適当な置換基を1個以上有していてもよいアレーンスルホニル基等が挙げられる。

芳香族基で置換された脂肪族アシル基としては、例えばフェニルアセチル、フェニルプロピオニル、フェニルブチリル、2-トリフルオロメチル-2-メトキシ-2-フェニルアセチル、2-エチル-2-トリフルオロメチル-2-フェニルアセチル、2-トリフルオロメチル-2-プロポキシ-2-フェニルアセチル等の、低級アルキルオキシまたはトリハロ（低級）アルキルのような適当な置換基を1個以上有していてもよいアル（低級）アルカノイル基等が挙げられる。

上記アシル基中、さらに好ましいアシル基としては、カルボキシを有してもよいC₁～C₄アルカノイル基、シクロアルキル部分に（C₁～C₄）アルキルを2個有するシクロ（C₅～C₆）アルキルオキシ（C₁～C₄）アルカノイル基、カンファースルホニル基、カルボキシ（C₁～C₄）アルキルカルバモイル基、トリ（C₁～C₄）アルキルシリル（C₁～C₄）アルキルオキシカルボニル（C₁～C₄）アルキルカルバモイル基、ニトロ基を1個または2個有していてもよいベンゾイル基、ハロゲンを有するベンゼンスルホニル基、C₁～C₄アルキルオキシとトリハロ（C₁～C₄）アルキルを有するフェニル（C₁～C₄）アルカノイル基が挙げられ、それらのうち、最も好ましいものとしては、アセチル、カルボキシプロピオニル、メンチルオキシ

アセチル、カンファースルホニル、ベンゾイル、ニトロベンゾイル、ジニトロベンゾイル、ヨードベンゼンスルホニルおよび2-トリフルオロメチル-2-メトキシ-2-フェニルアセチルが挙げられる。

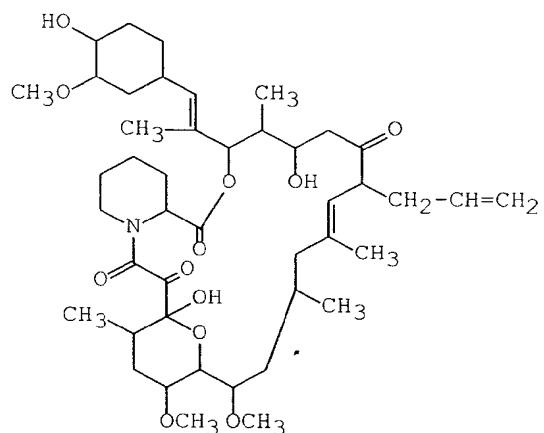
「飽和もしくは不飽和の5員もしくは6員環からなる窒素原子、硫黄原子および／もしくは酸素原子を含有する複素環基」の好ましい例としては、ピロリル基、テトラヒドロフリル基等が挙げられる。

「適当な置換基を有していてもよいヘテロアリールオキシ」の中の「適当な置換基を有していてもよいヘテロアリール」部分とは、EP-A-532,088 中の式 I で表される化合物の基 R¹ として例示のものが挙げられるが、例えば、1-ヒドロキシエチルインドール-5-イルが好ましい。その開示を引用して明細書記載の一部とする。

本発明において使用されるトリクロ化合物（I）または医薬として許容されるその塩は、優れた免疫抑制作用、抗菌活性、およびその他の薬理活性を有し、その為、臓器あるいは組織の移植に対する拒絶反応、移植片対宿主反応、自己免疫疾患、および感染症等の治療および予防に有用であることが、例えば、EP-A-184162、EP-A-323042、EP-A-423714、EP-A-427680、EP-A-465426、EP-A-480623、EP-A-532088、EP-A-532089、EP-A-569337、EP-A-626385、WO 89/05303、WO 93/05058、WO 96/31514、WO 91/13889、WO 91/19495、WO 93/5059等に記載されており、また、それらの化合物の製造法も開示されている。それらの開示を引用して明細書記載の一部とする。

特に、FR 900506 (=FK 506、タクロリムス)、FR 900520 (アスコマイシン)、FR 900523 および FR 900525 と呼称される化合物は、ストレプトミセス (S t r e p t o m y c e s) 属、例えばストレプトミセス・ツクバエンシス (S t r e p t o m y c e s t s u k u b a e n s i s) No. 9993 (寄託機関：日本国茨城県つくば市東1丁目1-3、通商産業省工業技術院生命工学工業技術研究所 (旧名称：通商産業省工業技術院微生物工業技術研究所)、寄託日：1984年10月5日、受託番号：微工研条寄第927号) もしくは、ストレプトミセス・ハイグロスコピカス・サブスペシース・ヤクシマエンシス (S t

reptomyces hygroscopicus subsp. yakushimaensis) No. 7238 (寄託機関：日本国茨城県つくば市町東1丁目1-3、通商産業省工業技術院生命工学工業技術研究所、寄託日：1985年1月12日、受託番号：微工研条寄第928号) (EP-A-0184162) により產生される物質であり、特に下記構造式で示される FK 506 (一般名：タクロリムス) は、代表的な化合物である。



化学名：17-アリル-1, 14-ジヒドロキシ-12-[2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシシクロヘキシル)-1-メチルビニル]-23, 25-ジメトキシ-13, 19, 21, 27-テトラメチル-11, 28-ジオキサ-4-アザトリシクロ[2.2.3.1.0^{4,9}]オクタコス-18-エン-2, 3, 10, 16-テトラオン

トリシクロ化合物(I)のうち、より好ましいものは、R³およびR⁴、R⁵およびR⁶の隣接するそれぞれの対が、それらが結合しているそれぞれの炭素原子どうしの間に形成されたもう一つの結合を形成しており、

R⁸とR²³は独立して水素原子、

R⁹はヒドロキシ基、

R¹⁰はメチル、エチル、プロピルまたはアリル基、

Xは(水素原子、水素原子)またはオキソ基、

Yはオキソ基、

R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} と R^{22} はそれぞれメチル基、

R^{24} は、 $3-R^{20}-4-R^{21}-$ シクロヘキシリル基、

その中で、 R^{20} はヒドロキシ、アルキルオキシ、オキソ、または

$-OCH_2OCH_2CH_2OCH_3$ 、および

R^{21} はヒドロキシ、 $-OCN$ 、アルキルオキシ、適当な置換基を有していてもよいヘテロアリールオキシ、 $-OCH_2OCH_2CH_2OCH_3$ 、保護されたヒドロキシ、クロロ、ブロモ、ヨード、アミノオキザリルオキシ、アジド基、 p -トリルオキシチオカルボニルオキシ、

または $R^{25}R^{26}CHCOO-$ （式中、 R^{25} は所望により保護されていてもよいヒドロキシ基、または保護されたアミノ基、および R^{26} は水素原子またはメチル）、または

R^{20} と R^{21} は一緒になって、エポキシド環の酸素原子を形成し、そして n は1または2で示される化合物である。

特に好ましいトリシクロ化合物（I）としては、タクロリムスの他に、EP-A-427、680の実施例66aに記載の33-エピ-クロロ-33-デスオキシアスコマイシンなどのハロゲン化誘導体等のアスコマイシン誘導体が挙げられる。

他の好ましいマクロライド系化合物としては、メルク インデックス (MERCK INDEX) (12版) No. 8288に記載のラパマイシンやその誘導体を挙げることが出来る。好ましい例としては、WO 95/16691の1頁の式Aの40位のヒドロキシが $-OR_1$ (ここで、 R_1 はヒドロキシアルキル、ヒドロアルキルオキシアルキル、アシルアミノアルキルおよびアミノアルキル)で置換されているO-置換誘導体、例えば、40-O-(2-ヒドロキシ)エチル-ラパマイシン、40-O-(3-ヒドロキシ)プロピル-ラパマイシン、40-O-[2-(2-ヒドロキシ)エトキシ]エチル-ラパマイシンおよび40-O-(2-アセトアミノエチル)-ラパマイシンで挙げられる。これらのO-置換誘導体は、好適な反応条件下でのラパマイシン(またはジヒドロまたはデオキソラパマイシン)と脱離基(例えば、 RX (ここで、Rは、アルキル、アリルまたはベンジル部分のようなO-置換基として望ましい有機ラジ

カルおよびXは $\text{C}_2\text{Cl}_3\text{C}(\text{NH})\text{O}$ または CF_3SO_3 のような脱離基))に結合した有機ラジカルとの反応により、製造し得る。条件は、Xが $\text{C}_2\text{Cl}_3\text{C}(\text{NH})\text{O}$ である場合、酸性または中性条件、例えば、トリフルオロメタンスルホン酸、カンファースルホン酸、p-トルエンスルホン酸またはそれらの対応するピリジニウムまたは置換ピリジニウム塩の存在下、またはXが CF_3SO_3 である場合、ピリジン、置換ピリジン、ジイソプロピルエチルアミンまたはペントメチルピペリジンのような塩基の存在下であり得る。最も好ましいラパマイシン誘導体は、WO 94/09010に記載のような40-O-(2-ヒドロキシ)エチル ラパマイシンであり、前記文献の開示を引用して明細書記載の一部とする。

トリシクロ化合物(I)並びにラパマイシンおよびその誘導体は、類似の基本骨格、すなわちトリシクロマクロライド骨格と少なくとも一つの類似の生物学的特性(例えば、免疫抑制作用)を有する。

トリシクロ化合物(I)並びにラパマイシンおよびその誘導体の医薬として許容される塩としては、無毒の、医薬として許容される慣用の塩であり、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、例えばトリエチルアミン塩、N-ベンジル-N-メチルアミン塩等のアミン塩のような無機または有機塩基との塩が挙げられる。

本発明のマクロライド系化合物においては、コンホーマーあるいは不斉炭素原子および二重結合に起因する光学異性体および幾何異性体のような1対以上の立体異性体が存在することがあり、そのようなコンホーマーあるいは異性体もこの発明のマクロライド系化合物の範囲に包含される。また、マクロライド系化合物は溶媒和物を形成することも出来るが、その場合も本願発明の範囲に含まれる。好ましい溶媒和物としては、水和物およびエタノレートが挙げられる。

本発明における徐放性製剤の好ましい具体例の一つは、本発明のもう1つの目的物でもある「マクロライド系化合物が固体基剤中に非晶質状態で存在している固体

分散体」を成分として含有し、先に記載の T 63.2%が 0. 7 ~ 1.5 時間を示す製剤である。その固体分散体中において、マクロライド系化合物が固体基剤中に非晶質状態で存在していることは、X線結晶回折により回折ピークの有無や熱分析等により判断することができる。

上記固体分散体に用いられる固体基剤としては、医薬として許容され、マクロライド系化合物を非晶質状態で保持し、かつ常温において固体状態の基剤であればよい。好ましくは、医薬として許容される水溶性基剤であり、より好ましくは例えば下記のような水溶性重合体である。

ポリビニルピロリドン (PVP) 、セルロースポリマー (ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) 、ヒドロキシプロピルメチルセルロース フタレート、メチルセルロース (MC) 、カルボキシメチルセルロースナトリウム (CMC-Na) 、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC) 、等) 、ペクチン、シクロデキストリン類、ガラクトマンナン、平均分子量 4000 以上のポリエチレングリコール (PEG) 、ゼラチン、等

尚、使用に際しては、それらの单一もしくは 2 種以上の混合物として使用することが出来る。より好ましい水溶性基剤としては、セルロースポリマーや P V P 等であり、最も好ましくは、 HPMC 、 P V P 、あるいはそれらの組み合わせである。特に、低粘度の HPMC を使用すると更に望ましい徐放効果を得ることが出来、例えば、その 2 % 水溶液を 20 °C で B r o c k f i e l d 型粘度計を用いて測定した値が、 1 ~ 4000 c p s 、好ましくは 1 ~ 50 c p s 、より好ましくは 1 ~ 15 c p s の HPMC が望ましい。特に、 3 c p s の HPMC 2910 (T C - 5 E , EW, 信越化学) が好ましい。

マクロライド系化合物と水溶性基剤の好ましい重量比は、 1 : 0. 05 ~ 1 : 2 であり、より好ましくは 1 : 0. 1 ~ 1 : 1 、最も好ましくは、 1 : 0. 2 ~ 1 : 0. 4 である。

また、固体基剤の他の好ましい具体例としては、医薬として許容され、マクロライ

ド系化合物を非晶質状態で保持し、かつ常温において固体状態の水不溶性基剤が挙げられる。より、好ましくは、例えばワックスや水不溶性高分子を挙げることができる。

ワックスの好ましい具体例としては、モノステアリン酸グリセリンやショ糖脂肪酸エステル類（例えば、ショ糖と8—20個の炭素原子を有する中級～高級脂肪酸（例えば、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、アラキン酸、ベヘン酸、オレイン酸、リノール酸、等）との、モノ、ジ、もしくはトリエステルなど）が挙げられる。ワックスの他の例として、ポリグリセリン脂肪酸エステルも挙げられる。ポリグリセリン脂肪酸エステルは、ポリグリセリンと脂肪酸とのエステルである限り、モノエステル、ジエステルまたはポリエ斯特のいずれであってもよい。ポリグリセリン脂肪酸エステルの具体例としては、例えば、ベヘン酸ヘキサ（テトラ）グリセリド、カプリル酸モノ（デカ）グリセリド、カプリル酸ジ（トリ）グリセリド、カプリン酸ジ（トリ）グリセリド、ラウリン酸モノ（テトラ）グリセリド、ラウリン酸モノ（ヘキサ）グリセリド、ラウリン酸モノ（デカ）グリセリド、オレイン酸モノ（テトラ）グリセリド、オレイン酸モノ（ヘキサ）グリセリド、オレイン酸モノ（デカ）グリセリド、オレイン酸ジ（トリ）グリセリド、オレイン酸ジ（テトラ）グリセリド、オレイン酸セスキ（デカ）グリセリド、オレイン酸ペンタ（テトラ）グリセリド、オレイン酸ペンタ（ヘキサ）グリセリド、オレイン酸デカ（デカ）グリセリド、リノール酸モノ（ヘプタ）グリセリド、リノール酸ジ（トリ）グリセリド、リノール酸ジ（テトラ）グリセリド、リノール酸ジ（ヘキサ）グリセリド、ステアリン酸モノ（ジ）グリセリド、ステアリン酸モノ（テトラ）グリセリド、ステアリン酸モノ（ヘキサ）グリセリド、ステアリン酸モノ（デカ）グリセリド、ステアリン酸トリ（テトラ）グリセリド、ステアリン酸トリ（ヘキサ）グリセリド、ステアリン酸ペンタ（テトラ）グリセリド、ステアリン酸ペンタ（ヘキサ）グリセリド、ステアリン酸デカ（デカ）グリセリド、パルミチン酸モノ（テトラ）グリセリド、パルミチン酸モノ（ヘキサ）グリセリド、パルミチン酸モノ（デカ）グリセリド、パルミチン酸トリ（テトラ）グリセリド、パルミチン酸トリ（ヘキサ）グリセリド、パルミチン酸セスキ（ヘキサ）グリセリド、パルミチン酸ペンタ（テ

トラ) グリセリド、パルミチン酸ペンタ (ヘキサ) グリセリド、パルミチン酸デカ (デカ) グリセリドなどが挙げられる。好ましいポリグリセリン脂肪酸エステルは、例えば、ベヘン酸ヘキサ (テトラ) グリセリド (例えば、理研ビタミン (株) 製、商品名ポエム J - 46B など) 、ステアリン酸ペンタ (テトラ) グリセリド (例えば、阪本薬品工業 (株) 製、商品名 PS - 310 など) 、ステアリン酸モノ (テトラ) グリセリド (例えば、阪本薬品工業 (株) 製、商品名 MS - 310 など) 、ステアリン酸ペンタ (ヘキサ) グリセリド (例えば、阪本薬品工業 (株) 製、商品名 PS - 500 など) 、ステアリン酸セスキ (ヘキサ) グリセリド (例えば、阪本薬品工業 (株) 製、商品名 SS - 500 など) 、ステアリン酸モノ (デカ) グリセリドまたはそれらの混合物である。より好ましいワックスとしては、モノステアリン酸グリセリンや低HLBショ糖脂肪酸エステル (例えば、第一工業製薬 (株) のF - 50, F - 20, F - 10 等) を挙げることができる。

マクロライド系化合物とワックスとの好ましい重量比は、例えば、ワックスがモノステアリン酸グリセリンである場合、1 : 10 ~ 1 : 100、好ましくは1 : 40 ~ 1 : 60; 例えばワックスがショ糖脂肪酸エステルである場合、1 : 0.2 ~ 1 : 20、好ましくは1 : 0.5 ~ 1 : 5; 例えばワックスがポリグリセリン脂肪酸エステルである場合、1 : 0.1 ~ 1 : 100、好ましくは1 : 0.5 ~ 1 : 50 である。

好ましい水不溶性高分子としては、例えば、エチルセルロース、メタクリル酸コポリマー (例えば、オイドラギット E、R、S、RS、LD、などのオイドラギット類) などが挙げられる。なお、エチルセルロースの場合、医薬として許容されるものであればよいが、トルエン/エタノール=80/20を溶媒とした5%溶液のエチルセルロースの粘度を米国薬局方 (U S P 23, N F 18) 記載の粘度試験法で測定したとき、3~110 c p s であるものが好ましく、より好ましくは6~49 c p s、最も好ましくは9~11 c p s の粘度のものである。例えば、粘度タイプ10のエトセル (商品名: Dow Chemical 社製 (US)) が最適である。

マクロライド系化合物と水不溶性高分子との重量比は、1 : 0.01 ~ 1 : 10

であり、より好ましくは 1 : 0. 1 ~ 1 : 5 である。そして、水不溶性高分子がエチルセルロースである場合には 1 : 0. 1 ~ 1 : 1 が最も好ましく、水不溶性高分子がメタクリル酸コポリマーである場合には 1 : 0. 5 ~ 1 : 5 が最も好ましい。

なお、本発明における固体分散体を製造する際には、上記の水溶性基剤や水不溶性基剤のような固体基剤を単独で、あるいは混合して用いてもよい。尚、固体基剤として水不溶性基剤を使用する場合、水溶性基剤（例えば、HPMC などの水溶性重合体など）を適量混合することによって、より好ましい溶出プロファイルを得ることができる。また、固体基剤以外の成分として、所望により、常用の賦形剤（乳糖、等）、結合剤、着色剤、甘味剤、芳香剤、希釈剤、酸化防止剤（ビタミン E 等）や滑沢剤（たとえば、合成ケイ酸アルミニウム、ステアリン酸マグネシウム、リン酸水素カルシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク等）等を添加して製造してもよい。

また、固体基剤の種類によっては、固体分散体からのマクロライド系化合物の溶出速度が遅くなりすぎる場合や初期溶出速度を早める必要がある場合があるが、その場合には適当な崩壊剤（例えば、クロスカルメロースナトリウム（CC-Na）、カルボキシメチルセルロースカルシウム（CM-Ca）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC）、でんぶんグリコール酸ナトリウム、クロスポビドン等）あるいは界面活性剤（例えば、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ステアリン酸ポリオキシル 40、ポリソルベート 80、ラウリル硫酸ナトリウム、HLB 10 以上のショ糖脂肪酸エステル、等）を添加することにより、マクロライド系化合物の溶出速度を調節した固体分散体とすることもできる。しかしながら、固体基剤が水溶性基剤である場合には、通常、実質的に崩壊剤や界面活性剤を含有しない固体分散体とする方が徐放性製剤を調製する上では好ましい。

マクロライド系化合物が固体基剤中に非晶質状態で存在する固体分散体の粒子径は 500 μm 以下とすることが好ましい。より好ましくは 350 μm 以下であり、最も好ましくは 250 μm の篩を通過する粒子径のものである。

なお、本発明の徐放性製剤における成分である、マクロライド系化合物の固体分

散体は、E P 0 2 4 0 7 7 3 や W O 9 1 / 1 9 4 9 5 号等に記載の方法により製造することができ、具体的には、以下のとおりである。

マクロライド系化合物を有機溶媒（例えばエタノール、ジクロロメタン、あるいはそれらの水混液、等）に溶解した後、固体基剤を適量添加し、十分に溶解、懸濁あるいは膨潤させて得られる混合物をよく練合する。この練合物から有機溶媒を除去した後、残渣を乾燥・粉碎・整粒することにより、マクロライド系化合物が固体基剤中に非晶質状態で存在する固体分散体を製造することができる。尚、前記練合の際、必要に応じ、リン酸水素カルシウム等の滑沢剤、乳糖等の賦形剤等を更に加えててもよい。

また、本発明のマクロライド系化合物の徐放性製剤は、マクロライド系化合物の微細粉末を使用することによっても、製造することが可能である。マクロライド系化合物微細粉末の粒子径のコントロールは、一般に製剤製造工程で用いられる粉碎機、例えばピンミル、ハンマーミル、ジェットミル、乾式および湿式ボールミルによって可能であり、使用する機器はこれらに限定されるものではない。これに用いられるマクロライド系化合物の微細粉末粒子径分布幅は $0.1 \sim 50 \mu\text{m}$ であり、好ましくは $0.2 \sim 20 \mu\text{m}$ であり、より好ましくは $0.5 \sim 10 \mu\text{m}$ である。および／または、そのマクロライド系化合物の微細粉末の平均粒子径は、 $0.2 \sim 20 \mu\text{m}$ であり、好ましくは $0.5 \sim 10 \mu\text{m}$ であり、より好ましくは $1 \sim 5 \mu\text{m}$ である。

上記方法で製造されたマクロライド系化合物の固体分散体や微細粉末は、それ自体徐放性製剤として使用することもできるが、製剤としての取扱い易さ、水への分散性、および経口投与後の分散性を考慮すると、更に圧縮成型による製剤化等の常法により、粉剤、細粒剤、顆粒、錠剤、カプセル剤等の形態とした徐放性製剤として使用することが出来、その方がより好ましい。その際には、所望により、その固体分散体や微細粉末に加えて、例えばシュクロース、乳糖、デンプン、結晶セルロース、合成ケイ酸アルミニウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、タルク等の希釈剤や滑沢剤、および／または常用の

着色剤、甘味剤、芳香剤、崩壊剤等を混合した徐放性製剤を製造することもできる。

なお、本発明のマクロライド系化合物の徐放性製剤またはその成分であるマクロライド系化合物の固体分散体もしくは微細粉末を、予め水、ジュースなどに分散し、液剤として服用することもできる。

マクロライド系化合物の製剤中における含有量は、その製剤の種類、治療する患者個々の年齢および疾病の種類、その程度、あるいはその他の要因により変化するが、通常、1日約0.001～1000mg、好ましくは0.01～500mg、さらに好ましくは0.1～100mgとなるように調製することが可能であり、一般に1回平均約0.01mg、0.1mg、0.5mg、1mg、5mg、10mg、50mg、100mg、250mg、500mgとなるように調製することが好ましい。

本発明のマクロライド系化合物の徐放性製剤は、経口投与後にマクロライド系化合物が徐放化され、その有用な薬理作用が持続的に発現するという特性を有する。本発明により、有用な薬理作用を有するマクロライド系化合物を投与するに際して一日の投薬頻度を減らすことが可能となった。具体的には、一日一回投与可能なマクロライド系化合物の製剤を提供することが可能となった。また、一時的な高濃度による副作用等の望ましくない作用発現を低減させることができ、十分な時間、薬理効果を持続化させうる製剤を提供することが可能となった。

尚、本発明の徐放性製剤は、活性成分であるマクロライド系化合物、特にトリシクロ化合物（I）の薬理作用から、下記疾患や下記状態の治療および予防に有用である。

心臓、腎臓、肝臓、骨髓、皮膚、角膜、肺、膵臓、小腸、手足、筋肉、神経、椎間板、気管、筋芽細胞、軟骨等の臓器または組織の移植の際の拒絶反応；
骨髄移植による移植片対宿主反応；
慢性関節リウマチ、全身性紅斑性狼瘡、橋本甲状腺炎、多発性硬化症、重症筋無力

症、Ⅰ糖尿病等の自己免疫疾患；

病原性微生物（例えば、アスペリギルス・フミガーシス、フサリウム・オキシスポルマ、トリコフィトン・アステロイデス等）による感染症；

炎症性および増殖亢進性皮膚病および免疫学的仲介皮膚疾患（例えば、乾癬、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、湿疹状皮膚炎、脂漏性皮膚炎、扁平苔癬、天疱瘡、水疱瘡類天疱瘡、表皮水疱症、じんま疹、血管性水腫、脈管炎、紅斑、皮膚好酸球増加症、紅斑性狼瘡、座瘡および円形脱毛症）；

自己免疫疾患の眼疾患（例えば、角結膜炎、春季結膜炎、ベーチェット病関連のブドウ膜炎、角膜炎、ヘルペス性角膜炎、円錐形角膜炎、角膜上皮異栄養症、角膜白斑、眼天疱瘡、モーア潰瘍、強膜炎、グレーブス眼障害、フォークト一小柳一原田症候群、乾性角結膜炎（ドライアイ）、フリクテン、虹彩毛様体炎、類肉腫症、内分泌眼障害等）；

可逆的閉塞性気道疾患〔ぜん息（例えば、気管支ぜん息、アレルギー性ぜん息、内因性ぜん息、外因性ぜん息および塵埃性ぜん息）、特に慢性または難治性ぜん息（例えば、遅発型ぜん息および気道反応性亢進）、および気管支炎等〕；

粘膜および血管の炎症（例えば胃潰瘍、虚血症および血栓症による血管損傷、虚血性腸疾患、腸炎、壊死性全腸炎、火傷による腸損傷、ロイコトリエンB4－仲介疾患）；

腸の炎症／アレルギー（例えば、小児脂肪便症、直腸炎、好酸性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病および潰瘍性大腸炎）；

胃腸管から遠隔の部位に症候性症状発現をする食物関連アレルギー疾患（例えば偏頭痛、鼻炎および湿疹）；

腎症（例えば、間質性腎炎、グッドパスチャー症候群、溶血性尿毒症症候群および糖尿病性腎症、糸球体腎炎（ループス腎炎等）；

神経性疾患（例えば多発性筋炎、ギラン-バレー症候群、メニエール病、多発神経炎、多発性神経炎、単発性神経炎、脳梗塞、アルツハイマー症、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）および神経根障害）；

脳虚血疾患、頭部障害（例えば、脳出血（例えば、クモ膜下出血、脳内出血）、脳血栓、脳塞栓症、心停止、脳卒中、一過性脳虚血発作、高血圧性脳症、脳梗塞）；

内分泌疾患（例えば、甲状腺機能亢進症およびバセドウ病）；
血液疾患（例えば、純赤芽球病、再生不良性貧血、形成不良性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、無顆粒球症、悪性貧血、巨赤芽球性貧血および赤血球形成不全症）；
骨疾患（例えば、骨粗鬆症）；
呼吸器系統疾患（例えば、サルコイドシス（類肉腫症）、肺纖維症および特発性間質性肺炎）；
皮膚疾患（例えば、皮膚筋炎、尋常性白斑症、尋常性魚鱗癬、光線過敏症および皮膚T細胞リンパ腫）；
循環器系統疾患（例えば、動脈硬化症、アテローム硬化症、大動脈炎症候群、結節性多発性動脈炎および心筋症）；
膠原病（例えば、強皮症、ウェゲナー肉芽腫およびシェーグレン症候群）；
脂肪過多症；好酸球性筋膜炎；歯周病〔例えば、歯肉、歯周、歯槽骨、（歯の）セメント質の損傷〕；
男性型脱毛症または老人性脱毛症；
筋ジストロフィー；膿皮症およびセザリー症候群；染色体異常症（例えば、ダウン症候群）；アジソン病；
活性酸素仲介疾患〔例えば、臓器損傷（保存、移植または虚血性疾患（血栓症、心筋梗塞等）の際に生ずる（心臓、肝臓、腎臓、消化管等の）臓器の虚血性血流損傷）；腸疾患（例えばエンドトキシンショック、偽膜性大腸炎、薬剤または放射線による大腸炎）；
腎性疾患（例えば虚血性急性腎不全、慢性腎不全）；
肺疾患（例えば肺中酸素または薬剤（例えばパラコート、ブレオマイシン）による中毒、肺癌、肺気腫）；
眼病（例えば白内障、鉄沈着症（眼球鉄錆症）、網膜炎、色素沈着症、老人性斑点変質、ガラス体瘢痕、アルカリ火傷角膜）；
皮膚炎（例えば、多形性紅斑、綿状免疫グロブリンA皮膚炎、セメント皮膚炎）；
およびその他の疾患（例えば歯肉炎、歯周炎、敗血症、膵炎、または環境汚染（例、大気汚染）、老化、発癌物質、癌転移、高山病による疾患）]；

ヒスタミンまたはロイコトリエンC4 遊離による疾患；
冠動脈の再狭窄、術後の腸管癒着；
自己免疫疾患及び炎症状態（例えば、原発性粘膜水腫、自己免疫性萎縮性胃炎、早発性閉経、男性不妊症、若年型糖尿病、尋常性天疱瘡、類天疱瘡、交感性眼炎、水晶性ぶどう膜炎、特発性白血球減少症、活動性慢性肝炎、特発性肝硬変、円板状紅斑性狼瘡、自己免疫性精巣炎、関節炎（例えば、変形関節炎）、あるいは多発性軟骨炎）；
ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症、後天性免疫不全症候群（AIDS）；
アレルギー性結膜炎；
外傷、熱傷、手術等による肥厚性瘢痕やケロイド等。

さらに、マクロライド系化合物は、肝臓再生作用および／または肝細胞の肥大および過形成の刺激作用を有する。従って、本発明の徐放性製剤は、肝疾患〔例、免疫原性疾患（自己免疫性肝臓病、原発性胆汁性肝硬変または硬化性胆管炎のような慢性自己免疫性肝臓病）、部分的肝臓切除、急性肝臓壊死（例えば、毒物、ウィルス性肝炎、ショックまたは無酸素症による壊死）、B型肝炎、非A非B型肝炎、肝硬変および肝機能不全（例、劇症肝炎、遅発性肝炎および急性から慢性へ移行した肝機能不全）〕の治療および予防に有用である。

さらにまた本発明の徐放性製剤は、化学療法作用の増強作用、サイトメガロウィルス感染の予防および治療作用、抗炎症作用、ペプチジループロリュソメラーゼまたはロタマーゼの阻害活性、抗マラリア活性、抗腫瘍活性、等のような薬理作用により種々の疾患の予防および治療に有用である。

本発明は、更に、マクロライド系化合物を含有する固形製剤からのマクロライド系化合物の溶出試験法を行うに際し、溶出試験液にセルロースポリマーを適量添加して行う方法を提供する。通常、薬物を含有する固形製剤からの該薬物の溶出試験を行うに際しては、一般に第13改正日本薬局方の溶出試験第2法（パドル法、50 rpm）、あるいは、米国薬局方23、N F 18（The United States Pharmacopeia 23、The National Formulary 18）もしくはヨーロッパ薬局方（European Pharmacopoeia, 3rd edition）記載の溶出試験法等が汎用されている。しかしながら

ら、微量のマクロライド系化合物を含有する製剤からのマクロライド系化合物の溶出試験を行う場合、マクロライド系化合物の本来の含有量に対する溶出率が数時間経過後も 100% に達成しないという現象がみられる。これは、マクロライド系化合物の含有量が低い場合、溶出試験器やフィルター等の器具へのマクロライド系化合物の吸着の影響が大きくなるためと考えられる。そこで、本発明者らは、種々の界面活性剤等の添加を検討した結果、溶出試験液にセルロースポリマー（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース フタレート、メチルセルロース（MC）、カルボキシメチルセルロースナトリウム（CMC-Na）、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）等）を適量添加し、および、それだけでは溶出液の pH が高くなりマクロライド系化合物の安定性が悪くなる場合があるため、必要に応じ溶出試験液にりん酸等を加えて pH 7 以下に調節することにより、マクロライド系化合物の器具への吸着の影響を抑え、ほぼ 100% の回収率を達成することができることを見出した。好ましいセルロースポリマーは、「ヒドロキシプロピルセルロースもしくはそれと同等品」であり、その好ましい粘度は、その 5.0 g を水 95 ml に加えて溶かし、必要に応じ遠心分離して泡を除き、25 ± 0.1 °C で回転粘度計を用いて試験を行うとき、75 ~ 150 csp である。例えば、アルドリッヂ社製の分子量約 10 万のヒドロキシプロピルセルロースがこれに該当する。

なお、該試験溶出液に添加するセルロースポリマーの適量とは、溶出試験液全量に対し、0.001 ~ 0.1% であり、より好ましくは、0.002 ~ 0.01% である。最も好ましくは 0.005% である。

固体製剤からの主成分の溶出を試験する方法としては、第 13 改正日本薬局方の溶出試験第 2 法（パドル法）、あるいは米国薬局方または E.P. 薬局方等に記載の溶出試験法がよく知られており、それらは一定の容器やパドル等からなる装置を用い、試験液の量、試験液の温度、回転数等を規定して行なわれる溶出試験法である。必要に応じ、りん酸等により試験液の pH を調整して行われることもある。本発明においては、pH 7 以下とするのが好ましい。なお、本発明において、「第 13 改正日本薬局方の溶出試験第 2 法（パドル法、50 rpm）」とは、特に 1 分間に 50

回転（50 r p m）で攪拌しながら行なう溶出試験第2法（パドル法）である。第13改正日本薬局方の記載を引用して、本願明細書記載の一部とする。

以下の実施例により本発明を説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。なお、以下の実施例において「FK506」として、FK506の1水和物を使用したが、便宜上FK506に換算して記載する。

実施例1

FK506		1.0 mg
HPMC 2910		1.0 mg
	計	2.0 mg

FK506をエタノールに溶解し、この溶解した液にHPMC2910を加え十分に膨潤させた後、練合した。得られた練合物をステンレストレーに移し、真空乾燥後、コヒーミルで粉碎した。その後、以下の方法で整粒化し、固体分散体である下記組成物1-1)～1-6)を得た。

- (1) 粉碎末を250μmの篩にかけ、篩の上に残ったものを組成物1-1)(>250μm)とする。
- (2) (1)で篩を通過したものを180μmの篩にかけ、篩の上に残ったものを組成物1-2)(180-250μm)とする。
- (3) (2)で篩を通過したものを150μmの篩にかけ、篩の上に残ったものを組成物1-3)(150-180μm)とする。
- (4) (3)で篩を通過したものを106μmの篩にかけ、篩の上に残ったものを組成物1-4)(106-150μm)とする。
- (5) (4)で篩を通過したものを75μmの篩にかけ、篩の上に残ったものを組成物1-5)(75-106μm)とする。
- (6) (5)で篩を通過したものを組成物1-6)(<75μm)とする。

実施例2

実施例 1 で得られた固体分散体 1 - 2) を乳糖 (58.0 mg) とよく混合し、カプセル充填を行い、カプセル剤とした。

実施例 3

実施例 1 と同様にして下記組成から成り、粒子径が 180-250 μm のそれぞれの固体分散体を調製した。

<u>固体分散体</u>	<u>マクロライド系化合物</u>	<u>水溶性基剤</u>
3 - 1)	FK506 (1.0mg)	HPMC 2910 (0.3mg)
3 - 2)	FK506 (1.0mg)	HPMC 2910 (0.1mg)

更に、固体分散体 3 - 1) と乳糖 (58.7 mg) とをよく混合しカプセル充填を行い、カプセル剤 3 - 1) を調製し、また、固体分散体 3 - 2) と乳糖 (58.9 mg) とをよく混合しカプセル充填を行い、カプセル剤 3 - 2) を調製した。

実施例 4

実施例 1 の固体分散体 1 - 2) と同様にして、下記の固体分散体を調製した。

<u>固体分散体</u>	<u>マクロライド系化合物</u>	<u>水溶性基剤</u>
4 - 1) (全量 2.0mg)	FK506 (1.0mg)	• MC (1.0mg)
4 - 2) (全量 2.0mg)	FK506 (1.0mg)	• PVP (1.0mg)
4 - 3) (全量 2.0mg)	FK506 (1.0mg)	• HPMC 2910 (1.0mg)

4 - 4)	FK506 (全量2.0mg)	• HPC (1.0mg)
4 - 5)	FK506 (全量2.0mg)	• PEG (1.0mg)
4 - 6)	FK506 (全量2.0mg)	• HPMC 2910 (0.8mg) • PVP (0.2mg)

更に、実施例2と同様にして、上記各固体分散体に、乳糖（適量）とステアリン酸マグネシウム（0.6mg）をそれぞれ添加し、全量60.0mgのカプセル剤をそれぞれ調製した。

実施例5

FK506（1.0mg）とHPMC 2910（1.0mg）を用いて実施例1の固体分散体1-2）と同様に固体分散体を調製した後、実施例2と同様にして、下記添加剤をそれぞれ添加し、全量60.0mgのカプセル剤5-1)～4)をそれぞれ調製した。

<u>カプセル剤No.</u>	<u>添加剤</u>
5 - 1)	結晶セルロース (適量) ステアリン酸マグネシウム (0.6mg)
5 - 2)	リン酸水素カルシウム (適量) ステアリン酸マグネシウム (0.6mg)
5 - 3)	乳糖 (適量) L-HPC (3.0mg) ステアリン酸マグネシウム (0.6mg)

5 - 4)	トウモロコシデンプン	(適量)
	ステアリン酸カルシウム	(0.6mg)

実施例 6

FK506	1.0g
HPMC 2910	0.3g
計	1.3g

FK506 をエタノールに溶解し、この溶液に HPMC 2910 を加え充分に膨潤させた後、練合した。得られた練合物をステンレストレーに移し、真空乾燥後、コーヒーミルで粉碎した。その後、以下の方法で整粒化し、固体分散体である組成物 6 - 1) ~ 6 - 6)を得た。

- (1) 粉碎末を $250\text{ }\mu\text{m}$ の篩にかけ、篩の上に残ったものを組成物 6 - 1) ($> 250\text{ }\mu\text{m}$) とする。
- (2) (1) で篩を通過したものを $180\text{ }\mu\text{m}$ の篩にかけ、篩の上に残ったものを組成物 6 - 2) ($180 - 250\text{ }\mu\text{m}$) とする。
- (3) (2) で篩を通過したものを $150\text{ }\mu\text{m}$ の篩にかけ、篩の上に残ったものを組成物 6 - 3) ($150 - 180\text{ }\mu\text{m}$) とする。
- (4) (3) で篩を通過したものを $106\text{ }\mu\text{m}$ の篩にかけ、篩の上に残ったものを組成物 6 - 4) ($106 - 150\text{ }\mu\text{m}$) とする。
- (5) (4) で篩を通過したものを $75\text{ }\mu\text{m}$ の篩にかけ、篩の上に残ったものを組成物 6 - 5) ($75 - 106\text{ }\mu\text{m}$) とする。
- (6) (5) で篩を通過したものを組成物 6 - 6) とする。

実施例 7

実施例 6 で得られた固体分散体 6 - 4) 1.3 mg を、乳糖 58.1 mg およびステアリン酸マグネシウム 0.6 mg とよく混合し、カプセル充填を行い、カプセル

剤 7とした。

実施例 8

実施例 1 と同様にして下記固体分散体を得た後、更に整粒化して、粒子径が180-250 μm の固体分散体をそれぞれ調製する。

<u>固体分散体</u>	<u>マクロライド系化合物</u>	<u>水溶性基剤</u>
8 - 1)	アスコマイシン (1.0mg)	HPMC 2910 (0.3mg)
8 - 2)	3 3 - エピークロロ - 3 3 - デスオキシアスコマイシン (1.0mg)	HPMC 2910 (0.3mg)
8 - 3)	4 0 - O - (2 - ヒドロキシ) - エチルーラパマイシン (1.0mg)	HPMC 2910 (0.3mg)

実施例 7 と同様にして、乳糖(58.1mg)とステアリン酸マグネシウム(0.6mg)を用い、それぞれのカプセル剤を調製する。

実施例 9

固体分散体 9

FK506	10 g
HPMC 2910	3 g
リン酸水素カルシウム	3 g
計	16 g

製剤 9

固体分散体 9	16 g
乳糖	適量
ステアリン酸マグネシウム	7 g
計	700 g

FK506 をエタノールに溶解し、これに HPMC 2910 を加えよく混合し、さらにリン酸水素カルシウムを加えよく混合する。これを一晩真空乾燥後、スピードミルおよびドローリグラニュレーターを用いて整粒し、 $212\mu\text{m}$ の篩で分級し、篩を通過したものを固体分散体 9 とする。固体分散体 9 と乳糖およびステアリン酸マグネシウムを混合し製剤 9 を得る。製剤 9 350mg を 1 号ゼラチンカプセルに、また 70mg を 5 号ゼラチンカプセルに充填し製剤 A および製剤 B とした。

実施例 1 0

固体分散体 1 0

FK506	10 g
HPMC 2910	3 g
乳糖	3 g
計	16 g

製剤 1 0

固体分散体 1 0	16 g
乳糖	適量
ステアリン酸マグネシウム	7 g
計	700 g

実施例 9 と同様にして、固体分散体 1 0 および製剤 1 0 をそれぞれ調製した。

実施例 1 1

固体分散体 1 1

FK506	10 g
HPMC 2910	3 g
リン酸水素カルシウム	3 g
計	16 g

製剤 1 1

固体分散体 1 1	16 g
乳糖	適量
ステアリン酸マグネシウム	7 g
計	700 g

FK506 をエタノールに溶解し、これに HPMC 2910 を加えよく混合し、さらにリン酸水素カルシ

ムを加えよく混合する。これを一晩真空乾燥後、スピードミルおよびドロールグランュレーターを用いて整粒し、 $250\text{ }\mu\text{m}$ および $180\text{ }\mu\text{m}$ の篩で分級し、 $180 - 250\text{ }\mu\text{m}$ のフラクションを固体分散体 1 1 とする。固体分散体 1 1 と乳糖およびステアリン酸マグネシウムを混合し製剤 1 1 を得る。製剤 1 1 350mg を 1 号ゼラチンカプセルに、また 70mg を 5 号ゼラチンカプセルに充填し製剤 C および製剤 D とした。

実施例 1 2

固体分散体 1 2

FK506	2 g
モノステアリン酸グリセリン	98 g
HPMC 2910	20 g
計	120 g

製剤 1 2

固体分散体 1 2	120 g
ステアリン酸マグネシウム	1.2 g
計	121.2 g

モノステアリン酸グリセリンを 80°C に加温融解し、これに FK506 を加えて攪拌して溶解する。さらにこれに HPMC 2910 を加えてよく混合後、トレーに移し自然冷却する。冷却して得られた固形物をコーヒーミルで粉碎後、 $500\text{ }\mu\text{m}$ の篩で篩過し、篩を通過したものを固体分散体 1 2 とする。固体分散体 1 2 をステアリン酸マグネシウムと混合した製剤 1 2 を、5 号ゼラチンカプセルに 60.6mg 充填し製剤 E とした。

実施例 1 3

固体分散体 1 3

FK506	2 g
アミノアルキルメタクリレートコポリマー (オイトラギット RL)	6 g
リン酸水素カルシウム	2 g

計	10 g
---	------

製剤 1 3

固体分散体 1 3	10 g
乳糖	130 g
計	140 g

エタノールに FK506 およびアミノアルキルメタクリレートコポリマーを溶解し、リン酸水素カルシウムを加えよく混合する。これを一晩真空乾燥後、乳鉢で粉碎し 150 μm および 106 μm の篩を用いて分級して 106 – 150 μm のフラクションを固体分散体 1 3 とする。固体分散体 1 3 を乳糖と混合したものを製剤 1 3 とし、5 号ゼラチンカプセルにこれを 70mg 充填して製剤 F とした。

実施例 1 4

固体分散体 1 4

FK506	2 g
アミノアルキルメタクリレートコポリマー (オイトラギット RL)	4.6 g
アミノアルキルメタクリレートコポリマー (オイトラギット RS)	1.4 g
リン酸水素カルシウム	2 g
計	10 g

製剤 1 4

固体分散体 1 4	10 g
乳糖	130 g
計	140 g

実施例 1 3 と同様にして、106 – 150 μm の固体分散体 1 4 と製剤 1 4 を調製し、製剤 1 4 を 5 号ゼラチンカプセルに 70mg 充填して製剤 G とした。

実施例 1 5

固体分散体 1 5

FK506	2 g
アミノアルキルメタクリレートコポリマー (オイトラギット RL)	3 g
アミノアルキルメタクリレートコポリマー (オイトラギット RS)	3 g
リン酸水素カルシウム	2 g
計	10 g

製剤 1 5

固体分散体 1 5	10 g
乳糖	130 g
計	140 g

実施例 1 3 と同様にして、106 - 150 μm の固体分散体 1 5 を調製した後、更に製剤 1 5 を調製し、5 号ゼラチンカプセルにこれを 70mg 充填して製剤 H とした。

実施例 1 6

固体分散体 1 6

FK506	2 g
エチルセルロース	0.4 g
乳糖	6 g
計	8.4 g

製剤 1 6

固体分散体 1 6	8.4 g
乳糖	131.6 g
計	140 g

エタノールに FK506 およびエチルセルロースを溶解し、乳糖を加えよく混合する。これを一晩真

空乾燥後、乳鉢で粉碎し $150\text{ }\mu\text{m}$ および $106\text{ }\mu\text{m}$ の篩を用いて分級して $106 - 150\text{ }\mu\text{m}$ のフラクションを固体分散体 1 6 とする。固体分散体 1 6 を乳糖と混合したものを製剤 1 6 とし、5号ゼラチンカプセルにこれを 70mg 充填して製剤 I とした。

実施例 1 7

固体分散体 1 7

FK506	2 g
エチルセルロース	1 g
乳糖	6 g
計	9 g

製剤 1 7

固体分散体 1 7	9 g
乳糖	131 g
計	140 g

実施例 1 6 と同様にして、 $106 - 150\text{ }\mu\text{m}$ の固体分散体 1 7 を調製した後、更に製剤 1 7 を調製し、5号ゼラチンカプセルにこれを 70mg 充填して製剤 J とした。

実施例 1 8

固体分散体 1 8

FK506	2 g
エチルセルロース	0.4 g
HPMC 2910	0.6 g
乳糖	6 g
計	9 g

製剤 1 8

固体分散体 1 8	9 g
乳糖	131 g

計	140 g
---	-------

実施例 1 6 と同様にして、106 – 150 μm の固体分散体 1 8 を調製した後、更に製剤 1 8 を調製し、5 号ゼラチンカプセルにこれを 70mg 充填して製剤 K とした。

実施例 1 9

固体分散体 1 9

FK506	2 g
エチルセルロース	0.6 g
HPMC 2910	0.6 g
乳糖	6 g
計	9.2 g

製剤 1 9

固体分散体 1 9	9.2 g
乳糖	130.8 g
計	140 g

実施例 1 6 と同様にして、106 – 150 μm の固体分散体 1 9 を調製した後、更に製剤 1 9 を調製し、5 号ゼラチンカプセルにこれを 70mg 充填して製剤 L とした。

実施例 2 0

固体分散体 2 0

FK506	10 g
エチルセルロース	3 g
HPMC 2910	3 g
乳糖	50 g
計	66 g

製剤 2 0

固体分散体 2 0	66 g
乳糖	適量
ステアリン酸マグネシウム	7 g
計	700 g

FK506 をエタノールに溶解し、これにエチルセルロースを加え溶解する。この溶液に HPMC 2910 および乳糖を加えよく混合し、一晩真空乾燥後、パワーミルおよびロールグランニュレーターを用いて整粒し、 $250\text{ }\mu\text{m}$ の篩で分級し、篩を通過したものを固体分散体 2 0 とする。固体分散体 2 0 と乳糖およびステアリン酸マグネシウムを混合し製剤 2 0 を得る。製剤 2 0 の 350mg を 1 号ゼラチンカプセルに、また 70mg を 5 号ゼラチンカプセルに充填し製剤 M および N とした。

実施例 2 1

固体分散体 2 1

FK506	10 g
エチルセルロース	3 g
HPMC 2910	3 g
乳糖	20 g
計	36 g

製剤 2 1

固体分散体 2 1	36 g
乳糖	適量
ステアリン酸マグネシウム	7 g
計	700 g

実施例 2 0 と同様にして整粒後、 $212\text{ }\mu\text{m}$ の篩で分級し、篩を通過したものを固体分散体 2 1 とする。固体分散体 2 1 と乳糖およびステアリン酸マグネシウムを混合し製剤 2 1 を得る。製剤 2 1 の 350mg を 1 号ゼラチンカプセルに、また 70mg を 5 号ゼラチンカプセルに充填

し製剤OおよびPとした。

実施例2 2

固体分散体2 2

FK506	1 g
ショ糖脂肪酸エステル (HLB=6)	1 g
(DK エステル F-50)	
計	2 g

製剤2 2

固体分散体2 2	2 g
乳糖	68 g
計	70 g

FK506をエタノール/アセトン=1/1混液に溶解し、この溶液を75°Cに加温してショ糖脂肪酸エステルを加え溶解後、室温まで冷却し、一晩真空乾燥する。得られた固形物を乳鉢で粉碎後、150 μm および 106 μm の篩を用いて分級し、106 – 150 μm のフラクションを固体分散体2 2とする。固体分散体2 2と乳糖を混合し製剤2 2を得る。製剤2 2 (70mg)を5号ゼラチンカプセルに充填し製剤Qとした。

実施例2 3

固体分散体2 3

FK506	1 g
ショ糖脂肪酸エステル (HLB=6)	0.75 g
(DK エステル F-50)	
ショ糖脂肪酸エステル (HLB=2)	0.25 g
(DK エステル F-20W)	
計	2 g

製剤 2 3

固体分散体 2 3	2 g
乳糖	68 g
計	70 g

実施例 2 2 と同様にして、106 - 150 μm の固体分散体 2 3 と製剤 2 3 を得た。製剤 2 3 (70mg) を 5 号ゼラチンカプセルに充填し製剤 R とした。

実施例 2 4

固体分散体 2 4

FK506	1 g
ショ糖脂肪酸エステル (HLB=1) (DK エステル F-10)	1 g
乳糖	1 g
計	3 g

製剤 2 4

固体分散体 2 4	3 g
乳糖	67 g
計	70 g

実施例 2 2 と同様にして、106 - 150 μm の固体分散体 2 4 と製剤 2 4 を得た。製剤 2 4 の 70mg を 5 号ゼラチンカプセルに充填し製剤 S とした。

実施例 2 5

固体分散体 2 5

FK506	1 g
-------	-----

ショ糖脂肪酸エチル (HLB=1)	1 g
(DK エチル F-10)	
乳糖	3 g
計	5 g

製剤 2 5

固体分散体 2 5	5 g
乳糖	65 g
計	70 g

実施例 2 2 と同様にして、106 - 150 μm の固体分散体 2 5 と製剤 2 5 を得た。製剤 2 5 の 70mg を 5 号ゼラチンカプセルに充填し製剤 T とした。

実施例 2 6

固体分散体 2 6

FK506	1 g
ショ糖脂肪酸エチル (HLB=1)	1 g
(DK エチル F-10)	
乳糖	5 g

計	7 g
---	-----

製剤 2 6

固体分散体 2 6	7 g
乳糖	63 g
計	70 g

実施例 2 2 と同様にして、106 - 150 μm の固体分散体 2 6 と製剤 2 6 を得た。製剤 2 6 の 70mg を 5 号ゼラチンカプセルに充填し製剤 U とした。

実施例 2 7

固体分散体 2 7

FK506	1 g
テトラグリセリントリ脂肪酸エステル	30 g
乳糖	15 g
計	46 g

製剤 2 7

固体分散体 2 7	46 g
乳糖	24 g
計	70 g

テトラグリセリントリ脂肪酸エステルを 80°C に加温融解し、これに FK506 を加えて攪拌し溶解する。さらに、これに乳糖を加えてよく混合後、トレーに移し自然冷却する。得られた固体物をコーヒーミルで粉碎後、150 μm および 106 μm の篩を用いて分級し、106 - 150 μm の fraction を固体分散体 2 7 とする。固体分散体 2 7 と乳糖を混合し製剤 2 7 を得る。製剤 2 7 の 70mg を 5 号ゼラチンカプセルに充填し製剤 V とした。

実施例 2 8

固体分散体 2 8

FK506	1 g
テトラグリセリントリ脂肪酸エステル	30 g
ホリソルベート 80	0.3 g
計	31.3 g

製剤 2 8

固体分散体 2 8	31.3 g
乳糖	38.7 g

計	70 g
---	------

実施例27と同様にして、106 - 150 μm の固体分散体28と製剤28を得た。製剤28の70mgを5号ゼラチンカプセルに充填し製剤Wとした。

実施例29

固体分散体29

FK506	1 g
テトラグリセリントリ脂肪酸エステル	1 g
乳糖	3 g
計	5 g

製剤29

固体分散体29	5 g
乳糖	65 g
計	70 g

テトラグリセリントリ脂肪酸エステルにエタノールを加え40°Cに加温溶解し、これにFK506を加えて攪拌し溶解する。さらに、これに乳糖を加えてよく混合後、トレーに移し自然冷却する。得られた固形物をコーヒーミルで粉碎後一晩真空乾燥し、150 μm および106 μm の篩を用いて分級し、106 - 150 μm のフラクションを固体分散体29とする。固体分散体29と乳糖を混合し製剤29を得る。製剤29の70mgを5号ゼラチンカプセルに充填し製剤Xとした。

実施例30

製剤30

FK506 微細粉末	0.5 g
乳糖	29.2 g
ステアリン酸マグネシウム	0.3 g

計	30 g
---	------

FK506 結晶をジエトミル粉碎し、これを乳糖およびステアリン酸マグネシウムとよく混合して製剤30とした。製剤30 60mgを5号ゼラチンカプセルに充填し製剤Zとした。製剤Zの調製に用いた FK506 ジエトミル粉碎末の粒度分布幅は 1 - 10 μmであり、平均粒子径は約 3 μmであった。

実施例31

溶出試験

試験試料 :

- ・前記実施例で調製した FK506 の製剤A、製剤C
- ・対照製剤（速溶性製剤）

国際出願WO 91/19495の実施例1及び2と同様にして調製（下記（a）～（d）からなる固体分散体に（e）、（f）を混合してカプセル化）された下記処方からなる製剤（1mgカプセル）。

(a) タクロリムス (FK506)	1 mg
(b) ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1 mg
(c) 乳糖	2 mg
(d) クロスカルメロースナトリウム	1 mg
(e) 乳糖	59.35 mg
(f) ステアリン酸マグネシウム	0.65 mg

試験方法 :

0.005%のヒドロキシプロピルセルロース水溶液をリン酸でpH4.5に調整した液（900ml）を試験液として使用する第13改正日本薬局方の溶出試験第2法（パドル法、50rpm）に従って試験を行った。溶出データを次に示す。

時間 (hr)	製剤A (%)	時間 (hr)	製剤C (%)
0	0.0	0	0.0
0.5	17.4	1	12.1

1	35.6	2	30.9
2	57.6	4	55.9
3	71.9	6	71.3
4	80.9	8	81.6
6	89.7	10	87.0
9	95.2	12	90.4

時間(hr)	対照製剤 (%)
0	0.0
0.17	30.1
0.5	68.4
1	92.8
2	100.1

実施例 3 2

実施例 3 1 と同様にして溶出試験を行い、Weibull 関数における各種パラメーターおよび T_{63.2%} の値を求めた。

溶出試験結果

製剤	D _{max} (%)	m	n	T _i	T _{63.2%} (hr)
カプセル 7	101.7	2.69	1.18	0.0	2.3
製剤 A	95.9	2.24	1.03	0.0	2.2
製剤 C	92.5	6.14	1.24	0.0	4.3
製剤 E	101.6	1.93	0.60	0.0	3.0
製剤 F	95.6	2.51	1.00	0.0	2.5
製剤 G	99.0	3.69	0.91	0.0	4.2
製剤 H	88.8	6.34	0.88	0.0	8.2
製剤 I	95.6	2.51	1.00	0.0	2.5
製剤 J	99.0	3.69	0.91	0.0	4.2
製剤 K	101.2	1.69	0.80	0.0	1.9
製剤 L	91.4	2.48	0.75	0.0	3.3
製剤 M	90.4	1.61	0.62	0.0	2.1
製剤 O	83.9	2.5	0.67	0.0	3.9
製剤 Q	104.7	1.89	0.93	0.0	2.0

製剤R	92.1	2.09	0.82	0.0	2.5
製剤S	86.0	3.73	0.89	0.0	4.4
製剤T	87.9	2.00	0.93	0.0	2.1
製剤U	93.4	1.03	0.86	0.0	1.0
製剤V	83.6	1.14	0.54	0.0	1.3
製剤W	87.1	1.30	0.69	0.0	1.5
製剤Z	85.7	1.98	0.75	0.0	2.5
対照製剤	100.9	0.41	1.10	0.0	0.4

実施例 3 3

経口吸收性試験

試験試料 :

- ・前記実施例で調製した FK506 の製剤B, 製剤D
- ・対照製剤 (実施例 3 1 と同様)

試験方法 :

試験試料を、6例のカニクイザルに経口投与 (FK506 の投与量としては、1 m g / サルとなる) し、投与後の血中 FK506 濃度を測定した。カニクイザルは、体重が 6 k g 前後のものを用い、投与の 1 7 時間前に食物を撤去し、投与後 1 2 時間が経過するまでは絶食を施した。水の摂取は、試験開始前および薬剤投与後を通じて自由とした。薬剤の投与の際、同時に水 2 0 m L を与えた。薬剤投与後、所定時間毎、滅菌シリンジを用いて前腕部の静脈から 1 m L の血液を採取し、ヘパリンを含むプラスチック管に移し、薬物濃度測定を行うまでの間、約 -8 0 °C で貯蔵した。全血中薬物濃度の測定は、特開平 1 - 9 2 6 5 9 号で公知の FK506 特異的エンザイムイムノアッセイ (EIA 法) により行った。その開示を引用して明細書記載の一部とする。

6 例における測定データの平均値

時間 (hr)	製剤B	製剤D	対照製剤
0	0.00	0.00	0.00
0.5	0.44	0.28	0.91
1	2.59	1.03	3.02

2	4.26	2.27	7.13
4	3.89	3.14	3.27
6	3.48	4.42	3.85
8	3.47	4.12	2.63
10	3.70	4.06	2.48
12	3.73	4.10	2.51
14	3.85	4.13	2.27
16	3.60	4.75	2.20
18	2.96	3.95	1.76
24	2.21	2.57	1.32

なお、最高血中濃度 (C_{max}) は、全血中薬物濃度の最大値とし、最高血中濃度到達時間 (T_{max}) は、全血中薬物濃度が最大値に到達するまでの時間とした。MRT は平均滞留時間を意味し、血中薬物濃度対時間曲線下面積 (AUC) は台形法を用いて計算した。また、経口吸収性の変動幅 (バラツキ) の指標として、C.V. 値 (標準偏差 / 平均値 (%)) を算出した。

製剤	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	MRT (hr)	AUC _{0-72hr} (ng·hr/mL)
	[C. V.]	[C. V.]	[C. V.]	[C. V.]
製剤B	5.51±1.02 [45.4]	8.2±2.9 [87.8]	21.1±0.5 [5.5]	126.3±22.2 [43.1]
製剤D	5.48±0.94 [41.8]	10.0±2.7 [66.9]	22.6±1.0 [11.2]	144.3±21.0 [35.7]
対照製剤	8.41±1.46 [42.6]	3.3±0.8 [62.2]	17.6±0.9 [12.7]	91.1±20.4 [54.9]

実施例3 4

実施例3 3と同様にして、経口吸収性試験を行った。

経口吸収性試験

製剤	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	MRT (hr)	AUC _{0-72hr} (ng·hr/mL)
	[C. V.]	[C. V.]	[C. V.]	[C. V.]

製剤E	9.36±1.08 [28.4]	6.3±1.7 [67.5]	20.0±0.4 [5.1]	186.6±18.5 [24.3]
製剤L	6.16±0.57 [22.6]	4.3±1.1 [61.4]	19.3±0.5 [6.9]	135.5±17.7 [31.9]
製剤Q	4.70±0.39 [20.2]	5.0±1.7 [83.0]	21.4±1.6 [7.0]	122.6±10.2 [20.3]
製剤Z	5.72±0.92 [39.3]	8.0±1.2 [35.4]	20.9±1.2 [13.7]	133.2±16.1 [29.6]
対照製剤	12.27±2.60 [51.8]	1.4±0.3 [46.5]	14.3±1.0 [17.7]	80.8±15.1 [45.8]

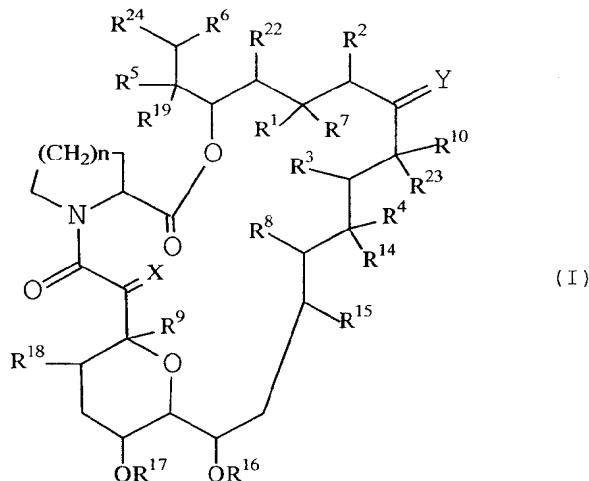
上記の結果から、上記各製剤は、経口投与後のマクロライド系化合物の Cmax がマクロライド系化合物の速溶性製剤に比べ低く、および Tmax や MRT が十分に延長されていることが判る。また、速溶性製剤に比べ、上記各製剤の AUC が同等以上であること、あるいは、速溶性製剤に比べて、Cmax および／または AUC の個体間における変動幅が小さいことを示している。

本願発明において、「マクロライド系化合物の最高血中濃度または血中薬物濃度対時間曲線下面積の個体間における変動幅が速溶性製剤に比べて小さい」ことは、マクロライド系化合物の血中への吸収性変動幅の指標、つまり最高血中濃度および血中薬物濃度対時間曲線下面積の標準偏差/平均値 (C. V. 値 (%))、を用いて判断することが出来る。そして、「変動幅が小さい」とは、その C.V. 値が小さいことを、より具体的には先に記載の速溶性製剤の C.V. 値に比較して小さいことを意味する。

尚、本願中にて引用する特許、特許出願および文献の開示を引用して明細書記載の一部とする。

請求の範囲

1. pH 4.5に調製した0.005%のヒドロキシプロピルセルロース水溶液を試験液として使用する第13改正日本薬局方の溶出試験第2法(パドル法、50 rpm)において、マクロライド系化合物の最大溶出量の63.2%が製剤から溶出する時間(T63.2%)が0.7~1.5時間であることを特徴とするマクロライド系化合物の徐放性製剤。
2. マクロライド系化合物が下記一般式(I)で表わされるトリシクロ化合物およびその医薬として許容される塩である請求項1記載の徐放性製剤。



(式中、R¹ および R²、R³ および R⁴、R⁵ および R⁶ の隣接するそれぞれの対は、各々独立して、

- a) 2つの隣接する水素原子を表すか、もしくは R² はアルキル基であってもよく、または
- b) 結合しているそれぞれの炭素原⼦どうしの間でもうひとつの結合を形成してもよく；

R⁷ は水素原⼦、ヒドロキシ基、保護されたヒドロキシ基、もしくはアルキルオキシ基を表わすか、または R¹ と共にになってオキソ基を表わしてもよく； R⁸ および R⁹ は独立して、水素原⼦、ヒドロキシ基を； R¹⁰ は水素原⼦、アルキル基、1以上のヒドロキシ基によって置換されたアル

キル基、アルケニル基、1以上のヒドロキシ基によって置換されたアルケニル基、またはオキソ基によって置換されたアルキル基を；

Xはオキソ基、（水素原子、ヒドロキシ基）、（水素原子、水素原子）、または式—CH₂O—で表わされる基を；

Yはオキソ基、（水素原子、ヒドロキシ基）、（水素原子、水素原子）、または式N—N R¹¹R¹²もしくはN—OR¹³で表わされる基を；

R¹¹およびR¹²は独立して水素原子、アルキル基、アリール基またはトシリル基を；

R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²²およびR²³は独立して水素原子またはアルキル基を；

R²⁴は、所望により置換されていてもよい、1以上の複素原子を含み得る環；nは1または2を表わす。

上記の意味に加え、さらにY、R¹⁰およびR²³はそれらが結合している炭素原子と一緒にになって飽和もしくは不飽和の5員もしくは6員環からなる窒素原子、硫黄原子および／もしくは酸素原子を含有する複素環基を表わしていてもよいが、その複素環基は、アルキル基、ヒドロキシ基、アルキルオキシ基、ベンジル基、式—CH₂Se(C₆H₅)で表わされる基、および1以上のヒドロキシ基によって置換されたアルキル基から選ばれる1以上の基によって置換されていてもよい)

3. マクロライド系化合物が固体基剤中に非晶質状態で存在する固体分散体を成分として含有する請求項1記載の徐放性製剤。

4. マクロライド系化合物が固体基剤中に非晶質状態で存在する、請求項3記載の徐放性製剤に使用される固体分散体。

5. 固体分散体の粒子径が500μm以下である請求項4記載の固体分散体。

6. 固体基剤が水溶性基剤であり、マクロライド系化合物と水溶性基剤との重量比が1:0.05～1:2である請求項4記載の固体分散体。

7. 水溶性基剤が水溶性重合体である請求項4記載の固体分散体。

8. 水溶性重合体がヒドロキシプロピルメチルセルロースである請求項7記載の固体分散体。

9. 崩壊剤を実質的に含まない請求項4記載の固体分散体。
10. 固体基剤が水不溶性基剤である請求項4記載の固体分散体。
11. 水不溶性基剤がワックスである請求項10記載の固体分散体。
12. ワックスがモノステアリン酸グリセリン、ポリグリセリン脂肪酸エステルおよびショ糖脂肪酸エステルから選ばれる1つである請求項11記載の固体分散体。
13. 水不溶性基剤が水不溶性高分子である請求項10記載の固体分散体。
14. マクロライド系化合物と水不溶性高分子との重量比が1:0.01~1:10である請求項13記載の固体分散体。
15. 水不溶性高分子がエチルセルロースである請求項13記載の固体分散体。
16. マクロライド系化合物がタクロリムスまたはその水和物である請求項2記載の製剤または請求項4記載の固体分散体。
17. マクロライド系化合物が、33-エピ-クロロ-33-デスオキシアスコマイシンである請求項2記載の製剤または請求項4記載の固体分散体。
18. 粒子径分布幅が0.1~50μmおよび/または平均粒子径が0.2~20μmであるマクロライド系化合物の微細粉末を成分として含有する請求項1記載の徐放性製剤。
19. 請求項1記載の徐放性製剤に使用される、粒子径分布幅が0.1~50μmおよび/または平均粒子径が0.2~20μmであるマクロライド系化合物の微細粉末。
20. pH 4.5に調製した0.005%のヒドロキシプロビルセルロース水溶液を試験液として使用する第13改正日本薬局方の溶出試験第2法(パトル法、50rpm)によって得られる、各測定時刻(T)におけるマクロライド系化合物の各溶出率(%)を、非線形最小二乗法を用いて関数(溶出率(%)) = D_{max} × {1 - e × p [- ((T - T_i)ⁿ) / m]}に当てはめ解析したときに、D_{max}(最大溶出率)が80%以上、m(尺度パラメーター)が0.7~2.0、n(形状パラメーター)が0.2~5、T_i(位置パラメーター)が0~12であることを特徴とするマクロライド系化合物の徐放性製剤。
21. マクロライド系化合物を含有する固形製剤からのマクロライド系化合物の溶出試験法を行うに際し、溶出試験液にセルロースポリマーを適量添加して行う方法。

22. セルロースポリマーがヒドロキシプロピルセルロースもしくはそれと同等品であり、それを0.001～0.1%添加することを特徴とする請求項21記載の方法。

23. 溶出試験液のpHを7以下に調節して行う請求項22記載の方法。

24. 溶出試験法が、第13改正日本薬局方の溶出試験第2法（パドル法、50 rpm）、米国薬局方（23）またはヨーロッパ薬局方（3rd edition）記載の溶出試験法である請求項21記載の方法。

25. マクロライド系化合物を含有する固形製剤が、タクロリムスまたはその水和物の速溶性製剤または持続性製剤である請求項21記載の方法。

26. ヒドロキシプロピルセルロースもしくはそれと同等品の添加量が0.005%であり、溶出試験液をpH4.5に調節していることを特徴とする請求項21記載の方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/01499

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ A61K31/40, 31/405, 9/22, 47/38, 47/32, 47/36, 47/40, 47/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ A61K31/40, 31/405, 9/22, 47/38, 47/32, 47/36, 47/40, 47/14

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 62-277321, A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 2 December, 1987 (02. 12. 87) & EP, 240773, A1 & US, 4916138, A	1-26
A	JP, 3-128320, A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 31 May, 1991 (31. 05. 91) & EP, 406791, A1 & US, 5770607, A	1-26
A	JP, 9-501939, A (Sandoz Ltd.), 25 February, 1997 (25. 02. 97) & WO, 95/06464, A1 & EP, 716598, A1	1-26
A	JP, 3-232814, A (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), 16 October, 1991 (16. 10. 91) & EP, 441245, A1	1-26

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"F"	earlier document but published on or after the international filing date
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&"	document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
28 May, 1999 (28. 05. 99)

Date of mailing of the international search report
8 June, 1999 (08. 06. 99)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

I n t . C 1⁶ A 6 1 K 3 1 / 4 0 , 3 1 / 4 0 5 , 9 / 2 2 , 4 7 / 3 8 , 4 7 / 3 2 , 4 7 / 3 6 , 4 7 / 4 0
4 7 / 1 4

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

I n t . C 1⁶ A 6 1 K 3 1 / 4 0 , 3 1 / 4 0 5 , 9 / 2 2 , 4 7 / 3 8 , 4 7 / 3 2 , 4 7 / 3 6 , 4 7 / 4 0
4 7 / 1 4

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS(STN), REGISTRY(STN), MEDLINE(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J P, 6 2 - 2 7 7 3 2 1, A (藤沢薬品工業株式会社) 0 2. 1 2 月. 1 9 8 7 (0 2. 1 2. 8 7) & E P, 2 4 0 7 7 3, A 1 & U S, 4 9 1 6 1 3 8, A	1 - 2 6
A	J P, 3 - 1 2 8 3 2 0, A (藤沢薬品工業株式会社) 3 1. 5 月. 1 9 9 1 (3 1. 0 5. 9 1) & E P, 4 0 6 7 9 1, A 1 & U S, 5 7 7 0 6 0 7, A	1 - 2 6
A	J P, 9 - 5 0 1 9 3 9, A (サンド・リミテッド) 2 5. 2 月. 1 9 9 7 (2 5. 0 2. 9 7) & WO, 9 5 / 0 6 4 6 4, A 1 & E P, 7 1 6 5 9 8, A 1	1 - 2 6

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

2 8. 0 5. 9 9

国際調査報告の発送日

0 8.06.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)印

4 C 9 2 8 4

瀬戸下 告印

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 5 3

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J P, 3-232814, A (信越化学工業株式会社) 16. 10月. 1991 (16. 10. 91) & E P, 441245, A1	1-26